

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K08798

研究課題名(和文) CD157のマクロファージ系細胞機能と関節リウマチモデルの初期病態における役割

研究課題名(英文) Roles for CD157 in functions of macrophage lineage cells and early pathophysiology of a rheumatoid arthritis model

研究代表者

石原 克彦 (Ishihara, Katsuhiko)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：10263245

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：結核患者の血清と肺肉芽腫でBST-1/CD157の産生亢進を発見したChen博士らとの共同研究により、Bst1欠損マウスの結核感染抵抗性が低下すること、Bst1欠損マクロファージにおいて結核菌固有の構造を認識するToll様受容体2からPKCゼータを介して活性酸素産生に至る信号伝達が障害されていることを明らかにした。関節リウマチマウスモデルgp130F759の関節炎初期にCX3CR1陽性マクロファージ様滑膜細胞亜集団の増加と末梢血中のCX3CR1陽性単球亜集団の減少を認めた。Bst1欠損gp130F759では滑膜組織における線維化が軽減していた。BST-1の生理的・病理的機能が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BST-1(Bone marrow stromal cell antigen-1)/CD157は関節リウマチ由来骨髄間質細胞に高発現するGPIアンカー型細胞膜外酵素(ADPリボシルシクラーゼ)であり、腸管-神経-免疫系の機能を制御する多機能分子である。ヒトとマウスで共通してBST-1を表面発現する細胞である単球・マクロファージ系に注目して、生体レベルでBST-1の機能解析を進めた結果、世界的に重要な感染症である結核に対する感染抵抗性促進機能、頻度の高い自己免疫疾患である関節リウマチのマウスモデルにおける線維化促進機能を明らかにしたことは、両疾患の治療法開発に有用な基盤的知見を提供する。

研究成果の概要(英文)：Collaboration study with Dr. Chen, who discovered increases of BST-1/CD157 in the sera and lung granuloma of the patients with tuberculosis, revealed increased susceptibility to Mycobacterium (M.) tuberculosis in Bst1-knockout mice(Bst1KO), and impaired signal transduction from TLR2/PKC zeta to production of reactive oxygen species by macrophages lacking BST-1. In the early phase of arthritis in gp130F759, a murine model for rheumatoid arthritis, CX3CR1+ macrophage-like synoviocytes increased in the synovium and a CX3CR1+ monocyte subset decreased in the peripheral blood, indicating that local inflammation is reflected in the changes of subsets in peripheral blood. Lack of BST-1 ameliorated fibrosis in the synovium of gp130F759. We clarified physiological roles for BST-1 on macrophages in defense against M. tuberculosis and pathological roles of BST-1 promoting fibrosis in arthritis like rheumatoid arthritis.

研究分野：免疫学

キーワード：結核 単球・マクロファージ Toll様受容体2 活性酸素 関節リウマチ IL-6/gp130/STAT3 滑膜細胞  
線維化

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ(RA)は全身性自己免疫疾患で、本態は滑膜の異常増生である。一部の症例でTNF $\alpha$ やIL-6を標的とした生物学的製剤が有効であるが、RAの発症機構、特に全身性免疫系異常と関節局所病変、両者の病態形成における時間・空間的因果関係は不明である。主病変となる滑膜表層はマクロファージ様滑膜細胞(以下MLSと略)と線維芽細胞様滑膜細胞(FLS)の2種類の滑膜細胞によって構成される。正常滑膜においてFLSは関節包を裏打ちして関節腔内にヒアルロン酸等、潤滑性物質を産生・供給し、MLSは老廃物の処理を司る。RAの滑膜組織においては自己応答性CD4<sup>+</sup>T細胞の異常なヘルパー機能を介したB細胞の自己抗体産生やマクロファージの炎症性サイトカイン産生が惹起される。組織常在のMLSのみならず末梢血から流入した単球も加わって慢性持続性炎症の病態を形成すると考えられるものの、特に発症前あるいは初期の病態の詳細は明らかでない。近年、急速に進展してきた単球および組織常在マクロファージの研究成果に基づき、IL-6受容体gp130の点変異により発症するRAマウスモデルgp130F759を用いた研究を計画した。

Gp130F759はIL-6ファミリーサイトカインに共通する受容体gp130のY759F変異体がノックインされたマウスで、リン酸化Y759依存性の抑制性信号経路の遮断により転写因子STAT3が異常に活性化する結果、RA様の自己免疫性関節炎を8ヶ月齢で自然発症する。ヒトでは解析し得ない臨床的関節炎発症前(5ヶ月齢)のgp130F759の関節における変動遺伝子の網羅的探索から滑膜組織最初期変化として*Il6*、*Padi4*の遺伝子発現増加を見出した。さらに同時期に、滑膜細胞数増加、滑膜組織におけるSTAT3のチロシンリン酸化とPAD4タンパク質産生の増強、血清抗CCP抗体の産生亢進も認められたことから、ヒトRA発症初期病態の推測に有用なマウスモデルとしてgp130F759の詳細な解析を進めている<sup>1</sup>。

Gp130F759の研究に先行してRAの骨髄間質細胞に高発現する分子bone marrow stromal cell antigen-1(BST-1)/CD157[以下表記をBST-1に統一する。]の解析を通してRAの病態解析に取り組んで来た。BST-1はGPIアンカー型の細胞膜外酵素であり、NADをサイクリックADPリボース(cADPR)に変換するADPリボシルシクラーゼ活性とcADPR加水分解酵素活性を持つ。cADPRは小胞体のリアノジン受容体に結合してCa<sup>++</sup>の遊離を誘導するセカンドメッセンジャーである。BST-1は好中球、単球、マクロファージの表面に発現され、抗BST-1抗体を用いた架橋により細胞内チロシンリン酸化が誘導され、信号伝達受容体としても機能し得る。RAの病態との関連として重症型RA症例の血清可溶性BST-1高値、BST-1のFLSにおける発現とB細胞の生存支持機能などを示してきた。生体における機能を解明すべく、マウス*Bst1*の遺伝子クローニングとノックアウトマウス(CD157KO/*Bst1*KO)の作製を進め、BST-1の粘膜免疫系抗体産生支持機能を明らかにした。しかし、*Bst1*KOを用いた2型コラーゲン誘発関節炎では野生型と有為差が認められず、RAモデルの病態におけるBST-1の機能的役割は解明できていない。興味深いことに5ヶ月齢gp130F759の関節において*Bst1*遺伝子発現増加を認め、RA様関節炎早期病態への関与が示唆された。

## 2. 研究の目的

本申請ではマクロファージに発現されるBST-1の酵素と受容体としての機能を試験管内で選択的に解析し、gp130F759のRA様関節炎最初期病態形成におけるマクロファージ系細胞機能に焦点を絞ってBST-1の生体機能を解明する

## 3. 研究の方法

BST-1のマクロファージ系細胞機能と関節リウマチモデルの初期病態における役割を解明するために、1)腹腔マクロファージを用いて、BST-1の受容体あるいは細胞膜外酵素としての役割を試験管内で解析する。次に2)リウマチ様関節炎モデルgp130F759の病態におけるBST-1の役割を解明するために、まずgp130F759およびgp130F759/*Cx3cr1<sup>EGFP/+</sup>*の滑膜組織における滑膜組織常在マクロファージ、骨髄由来滑膜マクロファージ、単球の時間空間的局在変化を解析する。また、gp130F759関節炎最初期病変におけるBST-1陽性細胞の局在を解析するためにレポーターマウス*Cd157-Ku0/Bst1-Ku0*(クサビラオレンジ)を作製し、発現細胞の生体での可視化と精製・発現遺伝子解析を行う。BST-1のRA様病態における機能は*Bst1*KO/gp130F759の関節炎と滑膜組織の評価により検討する。

## 4. 研究成果

### 1) マクロファージの機能におけるCD157の受容体あるいは細胞膜外酵素としての役割:

腹腔より調製した付着性常在M $\phi$ のLPS刺激6時間後、*Bst1*KOのM $\phi$ は野生型と比較して*Tnf*、*Il6*の遺伝子発現量が1.3~2倍に増加していた。

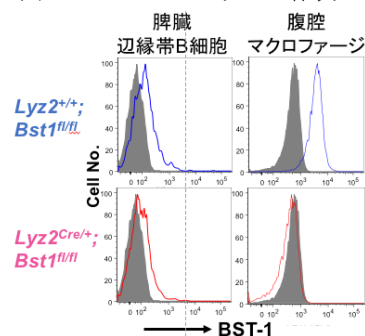
M-CSF(L929細胞培養上清10%)存在下に1週間培養して誘導した野生型対照(WT)骨髄由来マクロファージ(BMM $\phi$ )はBST-1とCD38を表面発現する。LPS刺激によりM1M $\phi$ マーカーであるCD38

の発現量が著増するのに対し、BST-1 の発現量増加は軽微であった。*Bst1*KO-BMMφを LPS で刺激すると CD38 の発現量増加が野生型より亢進していた。しかし M1 及び M2 の誘導条件下で M1/M2 特異的機能遺伝子の発現に異常は認められなかった。無刺激で *Bst1*KO-BMMφの *Il16* 遺伝子発現は低下していた。BMMφ及び腹腔 Mφに蛍光ビーズ、ゼイモザンを用いた貪食能の解析で WT と *Bst1*KO 間で差は無かった。

結核患者において肺肉芽腫及び血清中で CD157/BST-1 の産生が増加していることを発見した X. Chen, Y. Cai らは、*Bst1*KO を用いた国際共同研究として結核感染防御における BST-1 の機能を解明した<sup>2</sup>。*Bst1*KO に結核菌 H37Rv を感染させたところ、野生型 C57BL/6 と比較して肺における結核菌数が有為に多く、組織学的に炎症巣の面積も増加していた。チオグリコレートで誘導した腹腔マクロファージに H37Ra を試験管内感染させたところ、72 時間後の生菌数は *Bst1*KO で野生型の 2 倍以上に増加していた。しかし可溶性 BST-1 の添加により生菌数は野生型と同等に減少した。結核菌感染による活性酸素種 (ROS) 産生は *Bst1*KO で低下していたが、可溶性 BST-1 の添加により回復した。その機序として、結核菌の PAMPs (病原体関連分子パターン) の TLR2 による認識から ROS 産生までの信号伝達経路において、TLR2 と PKC $\zeta$  の連携を媒介するという BST-1 の新規信号伝達調節機能を明らかにした。

*Bst1* をコンディショナルターゲティングして細胞系譜特異的な BST-1 の役割解析のためのマウス *Bst1-flox* を AMED BINDS (畑田出穂教授) の支援により作製し、*Lyz2-Cre* と交配して *Lyz2-Cre;Bst1-flox* を作出した (図 1)。この骨髄系細胞特異的に BST-1 を欠損させたマウスにより、マクロファージにおける BST-1 の機能を生体レベルで検証する準備が整った。

図 1 *Bst1-flox* マウスの作製



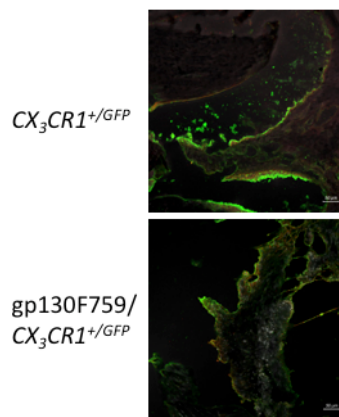
## 2) リウマチ様関節炎モデル gp130F759 の病態における CD157 の役割

### Gp130F759 における MLS の時間空間的局在変化

交配により作出した二重変異マウス gp130F759/*Cx3cr1*<sup>egfp/+</sup> を PBS で灌流して血管内細胞を除去した後に膝滑膜組織をコラゲナーゼ処理し、得られた滑膜単細胞浮遊液をフローサイトメトリ解析した。滑膜細胞の約 4% を占める細胞が GFP 陽性であり、それらがマクロファージ様滑膜細胞 (MLS) に該当すると考えられた。

テープ法で作製した凍結滑膜組織切片を解析したところ、*Cx3cr1*<sup>egfp/+</sup> の滑膜表層において GFP が検出されたことから、MLS における CX3CR1<sup>+</sup> 単球系前駆細胞由来亜集団の存在が明らかとなった (図 2)。興味深いことに CX3CR1<sup>+</sup> 細胞層の直下の細胞で STAT3 のリン酸化が検出された。

図 2 滑膜における CX3CR1<sup>+</sup> MLS



一方、gp130F759/*Cx3cr1*<sup>egfp/+</sup> の CX3CR1<sup>+</sup> 細胞は滑膜表層での配列が不整で、表層下にも散在した。

gp130F759/*Cx3cr1*<sup>egfp/+</sup> の関節炎発症早期 (6~6.5 ヶ月齢) において、滑膜では CX3CR1<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>Ly6C<sup>low</sup> (骨髄由来と滑膜常在の両者を含む) の増加が認められ、末梢血中では CX3CR1<sup>hi</sup>Ly6C<sup>+</sup> が消失していた。滑膜炎発症初期に末梢血単球系集団にも変化が生じていることが明らかとなった。末梢血では CD11b<sup>+</sup> 細胞が BST-1 を発現するが *Cx3cr1-egfp* マウスで発現量が低下したためレポーターマウスとしての利用には注意を要すると判明した。

### Gp130F759 の関節炎最初期病変における CD157 陽性細胞と SCRG1 陽性細胞の局在解析

BST-1 レポーターマウス *Bst1-Ku0* の作製は先端モデル動物支援プラットフォーム (高橋智教授) に依頼し、CRISPR/Cas9 システムにより *Bst1* exon9 の下流に P2A, *Ku0*, rabbit Globin polyA (rGpA) を含むドナー DNA を挿入し作出した。*Bst1-Ku0* の組織凍結切片および野生型マウスで BST-1 を高発現する腹腔内マクロファージを回収し、*Ku0* の蛍光強度を確認した。腎臓の一部で *Ku0* の蛍光を認めたが、抗 BST-1 抗体による免疫染色を追加すると、*Ku0* 陰性 BST-1 陽性の細胞が多く存在し、*Ku0* と BST-1 の局在に乖離を認めた。免疫組織細胞のフローサイトメトリーでは腹腔マクロファージのみで *Ku0* の蛍光を認めた。さらに LPS, TNF $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$  刺激において *Ku0* の蛍光強度と陽性細胞数は増加した。一方、野生型 (+/+), *Ku0* /+, *Ku0* /*Ku0* から回収した腹腔内マクロファージを抗 BST-1 抗体で染色し、*Ku0* と BST-1 表面発現をフローサイトメトリーにより解析した。その結果、野生型で認められた BST-1 の表面発現は *Ku0* /*Ku0* では認められなかった。*Ku0* /+ では平均蛍光強度が野生型の半分であった。以上のことから、今回作製した *Bst1-Ku0* マウスは細胞表面に BST-1 を維持することができず、レポーターマウスとして使用できないと判

明した。

5ヶ月齢の膝関節滑膜細胞を血液系(CD45<sup>+</sup>)と非血液系(CD45<sup>-</sup>)に分画してRNAからcDNAを合成し、*Bst1*の遺伝子発現を定量したところ、gp130F759の非血液系細胞で一過性発現量増加を示した。滑膜組織の免疫染色では野生型で血管内皮に抗BST-1抗体の反応性を認めたが、gp130F759では新生血管周囲での反応性が増加していた。BST-1が血管内皮幹細胞マーカーであること<sup>3</sup>との関連が興味深い。BST-1のリガンドとして報告されたScrg1の遺伝子発現量はgp130F759の血液系滑膜細胞で増加していた。

### Gp130F759のRA様関節炎最初期におけるCD157の役割

交配により二重変異マウス*Bst1*KO/gp130F759を作成し(n=6)、12ヶ月齢で対照gp130F759(n=5)と比較した。*Bst1*KO/gp130F759の内、5匹の関節炎スコアはgp130F759と同等(2点)であったが、1匹は(10点)と重症化した。関節炎スコアと無関係に全ての*Bst1*KO/gp130F759において腸間膜リンパ節細胞の増加を認めた。5ヶ月齢の解析では*Bst1*の欠損によりgp130F759の前臨床期における関節滑膜線維化の軽減を認めた(図3)。

WT  
関節炎スコア 計0点  
線維化領域 21.66%

Gp130F759  
関節炎スコア 計4点  
線維化領域 38.21%

*Bst1*KO/gp130F759  
関節炎スコア 計1点  
線維化領域 4.46%

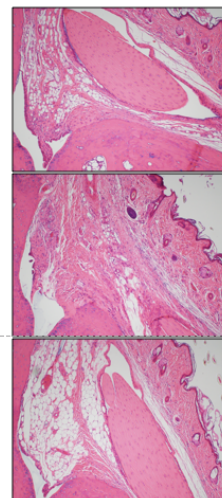


図3 *Bst1*KO/gp130F759における滑膜線維化の軽減化

以上のように本研究課題で、1)結核菌に対する感染防御においてマクロファージのBST-1がTLR2信号伝達を介したROS産生を促進すること、2)IL-6信号異常を原因とする関節リウマチマウスモデルの関節炎最初期病態において、マクロファージ様滑膜細胞と末梢血単球亜集団が変化すること、BST-1が滑膜の線維化を促進することを明らかにした。

- 1 Yahagi, A. Iseki, M. Ishihara, K. *et al.* IL-6-PAD4 axis in the earliest phase of arthritis in knock-in gp130F759 mice, a model for rheumatoid arthritis. *RMD Open* **5**, e000853, doi:10.1136/rmdopen-2018-000853 (2019).
- 2 Yang, Q. Liao, M. Yahagi, A. Ishihara, K. Chen, X. Cai, Y. *et al.* CD157 Confers Host Resistance to Mycobacterium tuberculosis via TLR2-CD157-PKCzeta-Induced Reactive Oxygen Species Production. *MBio* **10**, doi:10.1128/mBio.01949-19 (2019).
- 3 Wakabayashi, T. Naito, H. Ishihara, K. Takakura, N. *et al.* CD157 Marks Tissue-Resident Endothelial Stem Cells with Homeostatic and Regenerative Properties. *Cell Stem Cell* **22**, 384-397.e386, doi:10.1016/j.stem.2018.01.010 (2018).

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Anthony J Covarrubias, Abhijit Kale, Rosalba Perrone, Katsuhiko Ishihara, Eric Verdin, et al.	4. 巻 2
2. 論文標題 Senescent cells promote tissue NAD+ decline during ageing via the activation of CD38+ macrophages.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Metab	6. 最初と最後の頁 1265-1283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42255-020-00305-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 4.Maria Gerasimenko, Stanislav M. Cherepanov, Kazumi Furuhashi, Olga Lopatina, Alla B. Salmina, Anna A. Shabalova, Chiharu Tsuji, Shigeru Yokoyama, Katsuhiko Ishihara, Charles Brenner, and Haruhiro Higashida.	4. 巻 10
2. 論文標題 Nicotinamide riboside supplementation corrects deficits in oxytocin, sociability and anxiety of CD157 mutants in a mouse model of autism spectrum disorder.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 10035-10046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-57236-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Yang Qianting, Liao Mingfeng, Wang Wenfei, Zhang Mingxia, Chen Qi, Guo Jiubiao, Peng Bin, Huang Jian, Liu Haiying, Yahagi Ayano, Xu Xingzhi, Ishihara Katsuhiko, Cooper Andrea, Chen Xinchun, Cai Yi	4. 巻 10
2. 論文標題 CD157 Confers Host Resistance to Mycobacterium tuberculosis via TLR2-CD157-PKCzeta-Induced Reactive Oxygen Species Production	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 mBio	6. 最初と最後の頁 e01949-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mBio.01949-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Yahagi Ayano, Saika Taro, Hirano Hiroyasu, Takai-Imamura Miwa, Tsuji Fumio, Aono Hiroyuki, Iseki Masanori, Morita Yoshitaka, Igarashi Hideya, Saeki Yukihiko, Ishihara Katsuhiko	4. 巻 5
2. 論文標題 IL-6-PAD4 axis in the earliest phase of arthritis in knock-in gp130F759 mice, a model for rheumatoid arthritis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 RMD Open	6. 最初と最後の頁 e000853 ~ e000853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/rmdopen-2018-000853	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Wakabayashi T, Naito H, Suehiro JI, Lin Y, Kawaji H, Iba T, Kouno T, Ishikawa-Kato S, Furuno M, Takara K, Muramatsu F, Weizhen J, Kidoya H, Ishihara K, Hayashizaki Y, Nishida K, Yoder MC, Takakura N.	4. 巻 22
2. 論文標題 CD157 Marks Tissue-Resident Endothelial Stem Cells with Homeostatic and Regenerative Properties.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell.	6. 最初と最後の頁 348-397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2018.01.010.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Satoka Kasai, Toru Yoshihara, Olga Lopatina, Katsuhiko Ishihara, Haruhiro Higashida.	4. 巻 11
2. 論文標題 Selegiline Ameliorates Depression-Like Behavior in Mice Lacking the CD157/BST1 Gene, a Risk Factor for Parkinson's Disease.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Front. Behav. Neurosci.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnbeh.2017.00075	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Olga Lopatina, Kazumi Furuhashi, Katsuhiko Ishihara, Alla B. Salmina, Haruhiro Higashida.	4. 巻 -
2. 論文標題 Communication impairment in ultrasonic vocal repertoire during the suckling period of Cd157 knockout mice: transient improvement by oxytocin,	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Front. Neurosci.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2017.00266.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 石原 克彦, 矢作 綾野, 井関 将典
2. 発表標題 BST-1/CD157の欠損による滑膜線維芽細胞のIL-6産生低下により、GP130F759の関節炎における線維化が軽減した。
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ayano Yahagi, Yujiro Yokoyama, Noritaka Tsunematsu, Masanori Iseki, Katsuhiko Ishihara.
2. 発表標題 CX3CR1-eGFP+macrophage-like synoviocytes in gp130F759, a mouse model for rheumatoid arthritis
3. 学会等名 The 26th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masanori Iseki, Ayano Yahagi, Katsuhiko Ishihara
2. 発表標題 Toll-like receptor-induced Ab production from marginal zone B cells is negatively regulated by ADP-ribosyl cyclase BST-1/CD157
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ayano Yahagi, Taro Saika, Masanori Iseki, Katsuhiko Ishihara
2. 発表標題 IL-6-PAD4 axis: IL-6 dependent PAD4 production in neutrophils at the earliest phase of arthritis in gp130F759.
3. 学会等名 The 48th Annual Meeting of the Japanese for Immunology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Katsuhiko Ishihara, Ayano Yahagi, Masanori Iseki
2. 発表標題 A novel function of ADP-ribosyl cyclases to regulate the length of the small intestine revealed in CD38/CD157 double knockout mice.
3. 学会等名 IMMUNOLOGY 2018, 2018.5.4-8, Austin,Texas (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ayano YAHAGI, Taro SAIKA, Hiroyasu HIRANO, Masanori ISEKI, Katsuhiko ISHIHARA
2. 発表標題 Accelerated onset of arthritis by systemic infection of Mycoplasma fermentans in the knock-in mice gp130F759
3. 学会等名 IMMUNOLOGY 2018, 2018.5.4-8, Austin,Texas (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Katsuhiko Ishihara, Ayano Yahagi, Masanori Iseki
2. 発表標題 Elongation of the small intestine and enlargement of the mesenteric lymph nodes in Bst1Cd38 double knockout mice.
3. 学会等名 The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Fukuoka (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ayano Yahagi, Masanori Iseki, Kazuhiko Yamamoto, Katsuhiko Ishihara
2. 発表標題 Deletion of padi4 exacerbated the arthritis in gp130F759.
3. 学会等名 The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Fukuoka (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masanori Iseki, Ayano Yahagi, Katsuhiko Ishihara
2. 発表標題 BST-1/CD157 negatively regulates marginal zone B cell survival and Ab production induced with Toll-like receptor stimulation
3. 学会等名 The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Fukuoka (国際学会)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Inoue Tsuyoshi, Huang Liping, Rosin Diane L., Ishihara Katsuhiko, Wada Youichiro, Okusa Mark D.
2. 発表標題 Bone Marrow Stromal Cell Antigen-1 Identified by RNA-Seq and ChIP-Seq Is important for Inducing Renal Ischemia-Reperfusion Injury and Fibrosis
3. 学会等名 Kidney week 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masanori Iseki, Ayano Yahagi, Katsuhiko Ishihara
2. 発表標題 BST-1/CD157 on B cells negatively regulates Toll-like receptor signaling
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 矢作 綾野, 石原 克彦
2. 発表標題 関節リウマチモデルgp130F759の初期病態において関節のPadi4遺伝子が増強する
3. 学会等名 第28回 日本生体防御学会学術総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	矢作 綾野  (Yahagi Ayano)  (10584873)	川崎医科大学・医学部・助教    (35303)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	井関 将典  (Iseki Masanori)  (30532353)	川崎医科大学・医学部・講師    (35303)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
中国	Shenzhen University School of Medicine	Shanghai Jiao Tong University	CAMS and Peking Union Med College	
英国	University of Leicester			
米国	Virginia Univ.	Trudeau Institute	Buck Institute for Research on Aging	他1機関
ロシア連邦	Krasnoyarsk State Medical University			